Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik in München
Direktor: Professor Dr. W. Stepp

Ein Fall von multiplem Myelom unter dem Bild einer haemorrhagischen Diathese

〈Aleukaemische Plasmazellenleukaemie mit kapillartoxisch bedingter haemorrhagischer Diathese〉

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. phil. Mercedes Gaffron
aus Lima (Peru)

München 1939

Buchdruckerei L. Mößl, Inhaber Fritz & Joseph Voglrieder, München 15, Hermann-Lingg-Straße 12

Aus der I. Medizinischen Universitäts-Klinik in München
Direktor: Professor Dr. W. Stepp

Ein Fall von multiplem Myelom unter dem Bild einer haemorrhagischen Diathese

〈Aleukaemische Plasmazellenleukaemie mit kapillartoxisch bedingter haemorrhagischer Diathese〉

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. phil. Mercedes Gaffron
aus Lima (Peru)

München 1939

Buchdruckerei L. Mößl, Inhaber Fritz & Joseph Voglrieder, München 15, Hermann-Lingg-Straße 12

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Historisches.

Die Krankheit, die wir als multiples Myelom oder Kahlersche Krankheit bezeichnen, ist nicht, wie meistens angenommen wird, von Rustizky bzw. Kahler zum erstenmal beschrieben worden, sondern schon im Jahre 1846 gemeinsam von drei englischen Autoren. W. McIntry berichtete über den Krankheitsfall; die mikroskopische Untersuchung der befallenen Rippen wurde von Dalrymple ausgeführt und beschrieben. Der dritte Mitarbeiter ist der einzige, dessen Namen in der Literatur erhalten geblieben ist: Dr. Bence-Jones, der den für diese Krankheit so charakteristischen und nach ihm benannten Eiweißkörper fand.

Der nächste ausführliche pathologisch-anatomische Bericht stammt von Rustizky aus dem Jahr 1873. Hier wird die Krankheit als eine Hyperplasie von speziellen Knochenmarkselementen angesehen und demgemäß als „Myelom" bezeichnet. Aber erst die detaillierte Beschreibung von Kahler im Jahre 1889 erweckte das Interesse der Kliniker, und auf Anregung des italienischen Forschers Bozzolo bekam sie nach ihm ihren zweiten Namen.

Interessant ist es, die ansteigenden Zahlen der veröffentlichten Fälle zu verfolgen. Während Ellinger im Jahre 1898 16 Fälle aus der Literatur sammeln konnte, Harbitz 1903 erst 28 und Graves 10 Jahre später 40, arbeitete Wallgreen in seiner Monographie schon mit einem Material von 118 Fällen aus der Literatur. Die umfassendste Zusammenstellung veröffentlichten

darnach Geschickter und Copeland auf der Grundlage von 425 Fällen im Jahre 1928.

Seitdem sind noch so viele Beobachtungen über das multiple Myelom erschienen, daß man, wenn man bedenkt wie hoch der Prozentsatz der Fehldiagnosen bei dieser Krankheit ist, kaum mehr vom multiplen Myelom als einer extrem seltenen Erkrankung sprechen kann. Um so wichtiger ist es, sie bei klinisch unklaren Fällen in den Rahmen der differentialdiagnostischen Erwägungen zu ziehen und ihre Diagnose nicht, wie früher, den Pathologen post mortem zu überlassen.

Bis vor kurzem waren die Hauptstützpunkte der Diagnose: erstens der Röntgenbefund, zweitens das Vorhandensein des Bence-Jones-Eiweißkörpers im Harn. Nun braucht aber der Röntgenbefund durchaus nicht auffällig oder eindeutig — ja er kann sogar absolut negativ sein, und vom Bence-Jones-Eiweißkörper wissen wir, daß er erstens — wenn auch selten — auch bei anderen Erkrankungen (Lymphogranulomatose, lymphatische Leukämie, metastatische Tumoren des Knochenmarks usw.) auftritt, zweitens aber, je nach den verschiedenen Autoren, nur in 50—80 % der Fälle überhaupt vorhanden ist. (Geschickter und Copeland stellen immerhin eine Liste von 16 Knochenerkrankungen und 12 Blutkrankheiten auf, bei denen Bence-Jones-Eiweiß nachgewiesen wurde.)

Eine wirklich sichere Diagnosenstellung in vivo ermöglicht jetzt aber die von Arinkin 1929 eingeführte, leider erst in letzter Zeit häufig angewendete Punktion des Sternums, das ja zusammen mit den Rippen und der Wirbelsäule die bevorzugte Lokalisation des multiplen Myeloms darstellt (obwohl sich die Beteiligung des Sternums nur selten äußerlich manifestiert). Der Eingriff ist klein und kann, wenn aus dem Ausstrich des Punktats keine sicher myelomatöse Veränderung zu ersehen ist, ebenso wie zur laufenden Kontrolle des Falles ohne jede Gefahr öfters wiederholt werden. v. Bonsdorff veröffentlicht einen der seltenen Fälle, wo bei einer Myelomatose des Schädels das Sternum unbeteiligt war, d. h. wo das Sternalpunktat keine pathologischen Zellen enthielt, während sich in dem Blut der Diploëpunktion viele Plasmazellen fanden. Post mortem zeigte sich aber „that in the sternum the proportion of plasmacells was also strongly increased".

Morphologische Differenzierung.

Durch die Einführung der Sternalpunktion in vivo scheint nun auch das Problem der verschiedenen morphologischen Differenzierungen der Myelome geklärt. Diejenigen der früheren Autoren, die mit einem sehr umfangreichen Material arbeiteten, wie Wallgreen und Geschickter und Copeland, konnten sich schon früher dem Eindruck einer Einheitlichkeit der das Myelom bildenden Zellen nicht entziehen. So spricht Wallgreen von einer Myelomzelle, die er genau beschreibt und die den Zellen der Plasmazellenmyelome entspricht und Geschickter und Copeland finden zwei Hauptzelltypen, von denen die größeren dieser Myelomzelle, die kleineren mehr den Lymphocyten ähnlich sind, zwischen denen aber alle Übergangsformen zu finden sind. Neben dem häufigen plasmazellulären Myelom sind aber immer wieder Berichte über Myeloblastenmyelome veröffentlicht worden und auch myelocytäre, lymphocytäre und erythroblastische Myelome sind beschrieben worden. Dagegen sind die in letzter Zeit seit Einführung der Sternalpunktion beschriebenen Fälle, wobei alle von Rohr erwähnten post-mortalen Veränderungen und Schädigungen der Knochenmarkszellen fortfallen, in ihren Befunden recht einheitlich und die Zellen werden alle als plasmazellenähnlich beschrieben. Fleischhacker und Klima stellen mit ihrem Punktionsmaterial von 10 Fällen von multiplem Myelom eine Entwicklungsreihe der Plasmazellen auf und betonen dabei die Häufigkeit der ganz unreifen, undifferenzierten Formen, die auch zur Diagnose eines Myeloblastenmyeloms oder Erythroblastenmyeloms Anlaß gegeben haben mögen.

Systemerkrankung oder maligner Tumor?

Ist nun die morphologische Einheitlichkeit dieser Myelomzellen resp. Plasmazellen festgestellt, so ist um so wichtiger die Frage nach ihrer Herkunft und damit nach der Einordnung des multiplen Myeloms in die Reihe der Systemerkrankungen oder die der malignen Tumoren.

Während Fleischhacker und Klima die Plasmazellen als selbständige Zellformen des Knochenmarks und die Fälle einer

diffusen Hyperplasie und der Ausschwemmung ins Blut als Analogie zu den leukämischen Prozessen ansehen, leiten Nägeli und Rohr die Plasmazellen von den lymphoiden Reticulumzellen des Knochenmarks ab. Daher bezeichnet Zadek das multiple Myelom als ein „medulläres, lymphoid-plasmazelluläres Endotheliom". Einen Beweis für die Malignität der Myelomzelle sieht er in dem besonders großen Nucleolus, der in dieser Größe so konstant nur noch bei Tumorzellen vorkommt.

Es ist interessant, daß bei dieser Krankheit die verschiedenen Autoren aus denselben Befunden ganz entgegengesetzte Schlüsse ziehen. So glaubt Piney zum Beispiel, daß die Möglichkeit der Aufstellung einer kontinuierlichen Reihe von Fällen, in denen das Myelom zuerst als multipler Tumor ohne Veränderung des Blutbildes — dann mit Ausschüttung weniger Plasmazellen — dann mit diffuser Infiltration des Knochenmarks und starker Plasmazellausschüttung und zum Schluß mit generalisierter Infiltration wie eine Lymphadenosis — sich manifestiert, nur im Sinne eines malignen, neoplastischen Wachstums der Myelome gedeutet werden kann. Gluzinsky veröffentlicht sogar (allerdings schon im Jahre 1906 in Erwiderung auf den von Aschoff veröffentlichten ersten Fall eines Myeloms, bei dem, allerdings erst post mortem, Plasmazellen im Blut nachgewiesen wurden) einen Fall von „Myeloma und Leucaemia lymphatica plasmazellularis". Sein Patient hatte Rippenschmerzen und fühlbare Tumoren, dabei eine sekundäre hochgradige Anaemie. Keine Veränderung der Lymphdrüsen. Die Leukocyten stiegen von 7600 auf 39400 eine Woche vor dem Tode, der Prozentsatz der Mononuclären dabei von 72 auf 91 %. Davon werden 70 % als typische Plasmazellen beschrieben. Trotzdem schreibt der Autor: „nachdem also zur Erkrankung des Knochenmarks mit Tumoren, die wir Myelome nennen, eine diffuse lymphadenoide Umwandlung desselben sich hinzugesellte, trat also eine Leukaemia lymphadenoides medullaris im Verlauf des multiplen Myeloms auf".

Im Gegensatz dazu veröffentlichten Osgood und Hunter ihren Fall als reine „Plasmazellenleukaemie" und glauben ihrerseits durch die kontinuierliche Reihe beginnend mit dem von ihnen veröffentlichten Fall — über den von Piney (1924) — den von Gluzinsky, Müller und Mc Naughton — dann über die

Fälle mit geringer Plasmazellenanzahl im Blut (Beck, McClearly) bis zu den auf das Knochenmark beschränkten multiplen Tumoren, die Zugehörigkeit des multiplen Myeloms zu den Erkrankungen des haematopoetischen Systems sichergestellt zu haben.

In dem letzterschienenen Lehrbuch der Haematologie von Schulten (1939) behandelt der Autor die Krankheit im Rahmen der Erkrankungen des Reticuloendothels, da er wie Nägeli die Plasmazellen des Knochenmarks vom Reticuloendothel ableitet. Er läßt aber die Frage offen, ob das Bestehen der kontinuierlichen Reihe vom solitären Myelom bis zur Plasmazellenleukaemie wirklich der Beweis für eine Einheitlichkeit des Krankheitsbildes trotz verschiedener Abwandlungen ist oder ob zwischen diesen Abwandlungen doch grundsätzliche Grenzen bestehen.

Die Fälle mit Ausschwemmung von Plasmazellen in das periphere Blut, gleich ob wenig oder viel, zeigen immer eine ausgedehnte Zellinfiltration derselben Organe, in denen bei Leukaemien metaplastische Herde gefunden werden. Die histologische Untersuchung dieser Herde zeigt immer neben der Infiltration des Gewebes große Mengen der mononucleären Zellen in den Kapillaren und auch größeren Gefäßen. Piney z. B. erwähnt in der Beschreibung des histologischen Befunds der Leber eines Myelomkranken „the complete filling of a branch of the portal vein" und „Some parts of the intralobular capillaries contained such large numbers of the plasmacells that the adjacent liver cells were compressed". Fleischhacker und Klima betonen die Analogie solcher histologischen Untersuchungsbefunde in der Leber mit denen bei Leukaemien, bei denen sich die Zellvermehrung auch periportal und intrakapillar findet. Man sieht, daß auch hier die Ähnlichkeit der Befunde durchaus keine Einheitlichkeit der Deutung hervorbringt. Die Frage, ob Metastase, ob Metaplasie wird sicher solange unentschieden bleiben, als man sich noch über die maligne Natur der Leukaemien streitet. Wenn man aber — wie wohl heute die meisten Autoren es tun — die Leukaemien zu den Systemerkrankungen rechnet, ist man gezwungen, nach dem Blutbild und den histologischen Befunden der veröffentlichten Fälle die Existenz von Plasmazellenleukaemien als Systemerkrankung anzuerkennen. Der Einwand, daß es sich dabei nicht um Metaplasien

handeln könne, da auch Zellhaufen außerhalb der blutbildenden Organe gefunden werden, wird wohl hinfällig, wenn man — die Abstammung der Plasmazellen von den Reticulumzellen vorausgesetzt — an die Ubiquität des Reticuloendothels denkt. Schließlich kann man auch — wie Fleischhacker und Klima vorschlagen — die Bereitschaft zur Bildung von Tumoren als eine besondere Eigenschaft des „plasmazellulären Systems" ansehen; eine Bereitschaft, die wir ja auch bei den Lymphadenosen und in einigen seltenen Fällen bei Erkrankungen des myeloischen Systems finden können.

Klinisches Bild.

So widersprechend die Meinungen über das Wesen der Erkrankung sind — das klinische Bild wird fast übereinstimmend folgendermaßen geschildert:

In den meisten Fällen ist der Beginn der Krankheit ganz schleichend. Die Patienten fühlen sich müde und matt und klagen über unbestimmte rheumatische Schmerzen — meist im Rücken, oft auch in der Rippengegend. Der einzig positive Befund ist in diesem Stadium oft nur eine ausgeprägte sekundäre Anaemie.

Es ist das Verdienst von Spiller und Revetas, die Aufmerksamkeit auf „das multiple Myelom als Ursache kryptogener Anaemien" gelenkt zu haben. Sie stellen diese Anaemie als Initialsymptom der Erkrankung auf, die als eine „diffuse Myelomatose" beginne. Erst im zweiten Stadium kommt es nach ihnen zur Tumorbildung, d. h. zum eigentlichen multiplen Myelom mit Entkalkung der Knochen, das zu dem klassischen Bild der hochgradigen Klopf- und Druckschmerzhaftigkeit des Skelettsystems und im letzten Stadium zum „tumoreigenen" Verfallen des Patienten führt. Demgegenüber ließe sich sagen, daß man die „diffuse Myelomatose" und die „multiplen Myelome" wohl besser als zwei verschiedene Erscheinungsformen, nicht als zwei zeitlich aufeinanderfolgende Stadien desselben Krankheitsbildes auffaßt, und daß der negative röntgenologische Befund im ersten Stadium ja kein Beweis für ein diffuses Befallensein des Knochenmarks ist. Eine wirkliche „diffuse Myelomatose" ist ja gerade durch eine besonders hochgradige Anaemie ausgezeichnet, während höhere

Grade von Anaemie bei „multiplen Myelomen“ erst kurz ante finem zu finden sind.

In den meisten Fällen führen schon die unspezifischen rheumatischen Beschwerden den Patienten zum Arzt, öfters aber auch eine durch einen geringfügigen Anlaß verursachte heftige Exacerbation dieser Schmerzen. Hierbei läßt sich häufig eine Spontanfraktur feststellen, die — wenn sie die Wirbelsäule betrifft — oft als Spondylitis oder Ca-Metastasenbildung gedeutet wird. Selten sind heftige Schmerzen oder eine Spontanfraktur aus völliger Gesundheit heraus.

Später finden wir Verbiegungen und Tumoren des Skelettsystems, besonders solche der Rippen. Diese Tumoren sind sehr druckschmerzhaft, elastisch und oft von einer dünnen Knochenschale umgeben. Spontane Verkleinerung, Stillstand und dann plötzliches Wachstum sind öfters bei ihnen beobachtet worden.

Typisch sind nach dieser Periode der heftigen Schmerzen spontane Remissionen, die zu fast völliger Beschwerdefreiheit führen können. Nach kürzerer oder längerer Zeit erscheinen die Beschwerden aber wieder und steigern sich dann kontinuierlich bis zum Tod des Patienten, der sehr oft durch eine interkurrente Pneumonie herbeigeführt wird.

Die überaus stark beschleunigte Blutsenkung läßt sich nicht durch die vorhandene Anaemie erklären, sondern ist nach den Untersuchungen der letzten Zeit durch eine hochgradige Vermehrung der Euglobulinfraktion im Serum bedingt. Die umfassendste Arbeit über diese Veränderung des Serumeiweißes stammt von Magnus-Levy, der das multiple Myelom als eine „dreifache Störung des Eiweißhaushaltes“ ansieht. Dabei werden zwei pathologische Eiweißkörper gebildet: das Bence-Jones-Eiweiß und das Amyloid; und als dritter das normalerweise im Serum vorkommende Euglobulin, aber in besonders großen Mengen. Daraus, daß eine so hochgradige Störung des Eiweißhaushaltes nur bei einer Erkrankung vorkommt, deren Spezificum die pathologische Veränderung des Knochenmarks ist, glaubt der Verfasser auf eine Bildung des Bluteiweißes eben dortselbst schließen zu können. Es wird auch angenommen, daß die Myelomzellen selber Eiweißbildner sind, z. B. ist es Abrikosof gelungen, kristallinisches Bence-Jones-Eiweiß in einer Myelomgeschwulst nachzuweisen.

Aus dem sehr häufigen Zusammentreffen von Myelomatose mit Amyloidablagerung folgert Magnus-Levy auch, daß das Amyloid von den Myelomzellen gebildet wird. Diese Eiweißkörper treten aber selten alle drei gleichmäßig auf — so wird von Chester über einen Fall von multiplem Myelom ohne Erhöhung der Euglobulinfraktion im Serum, ja sogar mit Eiweißerniedrigung berichtet, bei dem aber später eine ausgedehnte Amyloidose gefunden wurde. v. Bonsdorff veröffentlicht dagegen einen Fall, bei dem er im Blut eines Myelomkranken einen Proteinkörper — und zwar nicht Euglobulin — in so hoher Konzentration fand, daß er beim Stehen im Eisschrank aus dem Serum auskristallisierte. Im allgemeinen bleibt aber die Erhöhung des Euglobulingehalts im Serum eines der sichersten Kennzeichen des multiplen Myeloms.

Die Ausscheidung des Bence-Jones-Eiweißes im Urin ist dagegen — wie schon oben erwähnt — sehr wechselnd. Wichtig ist es, besonders wenn der Bence-Jones-Körper gefunden wurde, eine Prüfung der Nierenfunktion zu machen, weil sich zu der Albumosurie oft eine echte Albuminurie gesellt als Zeichen einer Nephrose. Die Häufigkeit des Zusammentreffens beider Befunde spricht für einen kausalen Zusammenhang; es werden aber auch vereinzelte Fälle berichtet, in denen jeder für sich allein auftritt.

Die röntgenologische Untersuchung ergibt in den meisten Fällen die typischen Aufhellungsherde zumeist der Rippen und des Schädels, aber auch im gesamten Rumpfskelett. An der Wirbelsäule sehen wir oft das Bild der Wirbelcaries. Seltener sind die proximalen Enden des Extremitätenskeletts betroffen; hier ist der Femurkopf noch als bevorzugte Lokalisation zu nennen. Wir erwähnten aber schon oben, daß es Fälle von diffuser Myelomatose gibt, in denen das Röntgenbild keinen Anhaltspunkt zur Stellung der Diagnose gibt. Hier und in den differentialdiagnostisch unklaren Fällen ist dann neben der gesteigerten Euglobulinfraktion im Serum das Ergebnis der Sternalpunktion ausschlaggebend.

Das Blutbild zeigt in der Mehrzahl der Fälle außer einer sekundären Anaemie keine spezifisch pathologischen Veränderungen. Bei fortgeschrittener Erkrankung dagegen kann es zu einer Veränderung im Sinne einer durch die ausgedehnte Knochenmarkszerstörung bedingten aplastischen Anaemie kommen. Sind die Gra-

nulocyten und Thrombocyten dabei hochgradig vermindert, so lassen sich dadurch manchmal die kurz vor dem letalen Ende auftretenden Haut- und Schleimhautblutungen und sekundären Infektionen erklären. Selten sind Fälle, wie die weiter oben erwähnten, in denen typische Plasmazellen in den peripheren Kreislauf kommen und so schon beim Betrachten des Blutbildes die Diagnose sichern.

In den anderen Fällen wird immer — wie schon oben erwähnt — das Ergebnis der Sternalpunktion zur Sicherung der Diagnose führen. Eine auffällige Vermehrung der Plasmazellen ist beweisend für ein multiples Myelom und ist sonst nur noch, aber nur in mäßigem Grade, bei Fällen von Agranulocytose zu finden.

Beschreibung des Falles.

Der hier veröffentlichte Fall stellt eine noch nie beschriebene Verlaufsform des multiplen Myeloms dar. Sie ist wichtig für das Verständnis der klinischen Erscheinungsform dieser Krankheit und gibt einen weiteren Hinweis auf ihre Zugehörigkeit zu den Systemerkrankungen.

Die Patientin ist ein 53 Jahre altes Hausmädchen.

Familienanamnese: Beide Eltern starben an Schlaganfall, ein Bruder lebt und ist gesund. Keine Erbkrankheiten.

Eigene Anamnese: Als Kind hat die Patientin Diphtherie gehabt, später ist sie nie ernstlich erkrankt. Vor 12 Jahren hat Pat. einmal Rachenkatarrh und Angina gehabt.
Menarche mit 14 Jahren, Menses immer regelmäßig und ohne Beschwerden. Seit zwei Jahren ist Pat. in der Klimax.

Krankheitsvorgeschichte: Seit etwa einem Jahr fühlt sich die Pat. müde; sie nahm an Gewicht ab, obwohl sie immer mit gutem Appetit aß. Vor 5 Tagen bemerkte sie, daß der Stuhl schwarz war. Heute war sie schon am Morgen schwach und appetitlos. Gegen 2 Uhr mittags wurde ihr übel; sie erbrach ungefähr ein Trinkglas voll rotes, nicht schaumiges Blut und legte sich daraufhin sofort ins Bett. Ihren Angehörigen fiel ihre große Blässe auf. Nach dem Erbrechen wurde ihr langsam besser,

obwohl sie sich sehr schwach fühlte. Der hinzugezogene Arzt verlegte die Pat. sofort in die Klinik.

Befund: Die Pat. ist sehr schwach und wachsbleich, deshalb wird die Untersuchung auf das Nötigste beschränkt. Mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand. Haut wachsbleich, sichtbare Schleimhäute sehr anaemisch. Knochen und Gelenke frei, keine Lymphdrüsen palpabel, keine Oedeme oder Exantheme. Kopf: nirgends klopf- oder druckempfindlich; Augenhintergrund o. B. Gebiß mangelhaft, Tonsillen o. B. Keine Halsdrüsen, keine Struma. Thorax: flach, elastisch, symmetrisch in Bau und Bewegung. Lungen: Grenzen normal, Vesiculäratmen über allen Feldern, keine Schallverkürzung. Herz: Grenzen normal, leises systolisches Geräusch über sämtlichen Ostien. Puls: klein, weich, 120 pro Min. Blutdruck 100/90. Abdomen: soweit untersuchbar Défense musculaire im Epigastrium und im rechten Hypochondrium, aber keine Druckempfindlichkeit. Leber und Milz nicht palpabel, Nierengegend nicht druckschmerzhaft. Zentralnervensystem o. B. Keine pathologischen Reflexe.

Das Blutbild war bei der Aufnahme: Haemoglobin 39 %, Erythrocyten 1,88 Millionen, Färbeindex 1,03, Leucocyten 6000, Differenzierung normal (leichte Anisocytose der Erythrocyten). Thrombocyten 141 500.

Die Senkung war beschleunigt, die Blutprobe im Stuhl stark positiv. Im Urin war Albumen, Aldehyd und Saccharum negativ, im Sediment fanden sich nur Leucocyten und Epithelien. Die Indicanprobe ganz schwach positiv.

Die vorläufige Diagnose lautete: blutendes Ulcus und die Patientin wurde demgemäß behandelt mit einer Bluttransfusion von 400 ccm, Atropin, Eisblase, Stryphnon und Traubenzuckerklysmen. Es wurde zwar kein Blut mehr erbrochen, aber im Stuhl, der schon makroskopisch schwarzbraun aussah, war die Blutprobe stark positiv und dieser Befund blieb $2^1/_2$ Wochen hindurch unverändert. Am 12. Tag wurde eine Magendurchleuchtung und Aufnahme gemacht, bei der aber die Patientin dauernd kollabierte, so daß sie nur im Liegen resp. halbliegend ausgeführt werden konnte. Diese wie auch die später ausgeführten Kontroll-

1. Klinikaufenthalt.

	27. 12. 1932	28.12. 1932	14. 1. 1933	25. 1. 1933	4. 2. 1933	8. 2. 1933	21. 2 1933	7. 3. 1933	14. 3. 1933
Haemoglobin in %	42	39	47	54	56	56	65	62	70
Erythrocyten in Millionen. .	1.61	1.88	2.42	2.71	2.85	2.91	3.12	3.41	3.54
Leukocyten	11 600	6000	5000	7900	8400	5300	5600	5100	5400
Eos	1	1	2	1	1	2	2	3	1
Stab	1	0	1	2	0	0	0	0	0
Segm	75	70	73	78	79	63	55	48	45
Lympho	19	29	22	16	16	31	39	39	48
Mono	3	0	2	3	4	3	4	9	0
Baso	1	0	0	0	0	1	0	1	1
Thrombocyten	141 500			190 000					

2. Klinikaufenthalt.

	12. 10. 1933	7. 11. 1933	30. 11. 1933	6. 12. 1933
Haemoglobin in %	50	48	60	47
Erythrocyten in Millionen. .	2.52	2.45	2.89	2.42
Leucocyten	6700	4800	6000	10 300
Eos	0	1	1	1
Stab	1	0	0	0
Segm	60	55	84	81
Lympho	38	37	14	17
Mono	1	7	0	1
Baso	0	0	1	0
Thrombocyten			138 000	
Reticulocyten				5‰

durchleuchtungen und Serienaufnahmen ergaben aber keinen Anhaltspunkt für ein Ulcus oder einen Tumor. Der einzige pathologische Befund waren ziemlich breite, wirre Magenschleimhautfalten und eine Zähnelung der großen Kurvatur. Auch der Gastroskopiebefund war negativ. Die fraktionierte Ausheberung zeigte dagegen eine Steigerung der Säurewerte, ebenfalls im Sinne einer hypertrophischen Gastritis. Die Patientin wurde auf Bergmann-Diät gesetzt, bekam dann später Gastritiskost, erholte sich langsam und nahm an Gewicht zu. Gegen die immer noch beträchtliche Anaemie bekam sie, außer einer zweiten Bluttransfusion am 18. Tag des Klinikaufenthalts, laufend Ferrostabil und Arsacetin. Sie konnte dann nach 11 Wochen mit einem Gewicht von 66 kg gegenüber 59 kg und einem Haemoglobingehalt von 70 % bei 3,54 Millionen Erythrocyten, normaler Leukocytenzahl und unauffälligem Differentialblutbild mit relativer Lymphocytose entlassen werden. Während dieser ganzen Zeit ergaben die laufenden Urinuntersuchungen keinen pathologischen Befund. Die Senkung jedoch blieb nach wie vor stark beschleunigt. Die Tabelle zeigt die Blutbilder während dieses Klinikaufenthalts.

Wir haben es also hier mit einer akuten heftigen Blutung aus dem Magen-Darmtrakt zu tun, der an Symptomen nichts als Müdigkeit und Gewichtsabnahme und die einmalige Beobachtung eines Teerstuhls vorausging, für die aber klinisch und röntgenologisch keine Ursache gefunden wurde. $2^1/_2$ Wochen wurde okkultes Blut im Stuhl gefunden. Darnach war die Blutprobe nie wieder positiv. Die Thrombocytenzahl von 141 500 am Tage der Einlieferung ist zwar etwas herabgesetzt, aber noch viel zu weit oberhalb der kritischen Zahl, um diese Blutung zu erklären. Außerdem ergibt die Kontrolle nach drei Wochen ebenfalls nur 190 000.

Auffällig ist bei dem Krankheitsbild während des ersten Klinikaufenthaltes die unklare Ursache der Blutung, die hartnäckige Anaemie und die dauernd beschleunigte Senkung.

Nach einer Zwischenzeit von einem halben Jahr, während der sich die Patientin nach ihren Angaben recht wohl fühlte, erbrach sie wieder aus völliger Gesundheit heraus etwa $^1/_4$ Liter dunkelverfärbtes Blut. Sie fühlte sich elend und schwach und wurde sofort in die Klinik überwiesen. Der Befund war fast genau derselbe

wie bei der ersten Einweisung. Hochgradige Schwäche und eine Anaemie von 2,3 Millionen Erythrocyten bei 49 % Haemoglobin, die sonstige körperliche Untersuchung bis auf eine gewisse Muskelabwehrspannung im Oberbauch o. B. Das Differentialblutbild war völlig unauffällig. Im Harn fand sich Eiweiß nur in Spuren, die Indikanprobe war positiv, im Sediment waren nur Leukocyten und Epithelien. Dagegen war im Stuhl, der wieder schwarz verfärbt war, die Blutprobe stark positiv und die Senkung noch sehr viel stärker beschleunigt als beim ersten Aufenthalt, nämlich 9 Minuten (nach Linzenmeier). Man nahm wieder an, daß es sich um Blutungen aus einem bisher nicht gefundenen Ulcus oder um ein Ca-Ventriculi handle und behandelte die Patientin in derselben Weise wie beim ersten Klinikaufenthalt mit Atropin, Traubenzuckertropfklysmen, Stypticin und ließ sie zuerst hungern. Später wurde eisgekühlte Milch gegeben und dann wieder die Bergmann-Diät eingesetzt.

Die große Schwäche der Patientin erlaubte eine Magen-Darm-Durchleuchtung erst nach 18 Tagen und auch dann nur im Liegen. Wieder wurde kein Anhaltspunkt für ein Ulcus oder ein Carcinom gefunden. Wichtig ist, daß auch die Thoraxaufnahme keinerlei pathologische Befunde zeigte. Herz und Gefäße, Lunge sowie Skelettsystem waren o. B. Deshalb und durch den negativen Harnbefund bei der Untersuchung auf Bence-Jones-Eiweiß sowie wegen des Fehlens jeglicher „rheumatischer" Knochenschmerzen ließ man den inzwischen aufgetauchten Verdacht auf ein multiples Myelom als Ursache der hartnäckigen Anaemie wieder fallen. Der Zustand blieb so unverändert bis plötzlich nach sechswöchigem Krankenhausaufenthalt am 20. 11. 1933 ein heftiges Nasenbluten auftrat. Der zugezogene Spezialist stellte dann eine Ozaena fest und fand blutfarbene Borcken beiderseits vom Septum. Die Behandlung bestand in Lösung der Borken und Gaben von Clauden und Inhepton. Da man jetzt an eine haemorrhagische Diathese als Ursache der Blutung denken konnte, wurden die Thrombocyten wieder gezählt. Man fand ihre Zahl zwar auf 92 000 herabgesetzt, nach drei Tagen aber bereits wieder auf 138 000 angestiegen, also weit oberhalb der kritischen Zahl.

Inzwischen war eine bläuliche Verfärbung und Schwellung des Zahnfleisches eingetreten, das ebenfalls leicht blutete, so daß jetzt

das klassische Bild einer hämorrhagischen Diathese gegeben war. Die genaueste Untersuchung des Blutbildes zeigte aber bei normaler Leukocytenzahl keine Linksverschiebung oder pathologische Zellformen im Ausstrich, von denen man etwa auf eine Beteiligung des Knochenmarks schließen konnte. Die Gerinnungszeit war 7—11 Minuten. Die Blutungszeit nur $1^1/_2$ Minuten. Das Gesamtcholesterin betrug 0,282 %, die Ester 0,138 %. Es wurde eine Bluttransfusion gemacht und täglich Inhepton gespritzt, aber der Zustand der Patientin verschlechterte sich zusehends. Die Zahnfleischblutungen wurden immer heftiger. Das Zahnfleisch und der ganze Rachen waren dunkel blaurot verfärbt und stark geschwollen. Die Behandlung des Zahnarztes: Pinselung mit Clauden und Myrrhentinktur, später mit Stryphnon und Adrenalin blieb ohne jeden Erfolg. Das ganze Gebiet um Mund und Nase war oedematös geschwollen, die Blutungen der Nase traten wieder auf und waren durch Tamponieren nicht mehr zum Stehen zu bringen. Am 7. 12. bekam die Patientin noch eine Bluttransfusion von 400 ccm, das Haemoglobin fiel aber am nächsten Tag auf 33 %, die Erythrocyten auf 1,76 Millionen und die Patientin kam ad exitum.

Das zwei Tage vor dem Tode angefertigte Blutbild zeigte eine Leukocytose von 10300, aber im Differentialbild wieder keine pathologischen Zellen und keine Linksverschiebung. Die Zahl der Reticulocyten betrug 5 %₀₀, die der Thrombocyten 148000. Nachdem also die Thrombocyten oberhalb der kritischen Zahl blieben und das Blutbild in keiner Weise pathologisch verändert war, mußte die Diagnose lauten: haemorrhagische Diathese unbekannter Ursache.

Das Sektionsprotokoll lautete: Leiche einer mittelgroßen Frau mit allen Zeichen des Todes. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blaß. Im Zahnfleisch sieht man ausgedehnte oberflächliche Blutungen. Fettgewebe und Muskulatur mäßig entwickelt. Knochenbau mittelkräftig.

Nach Eröffnung des Brustkorbes sinken die Lungen gut zurück. Pleurablätter spiegelnd und glatt, kein fremder Inhalt in den Pleurahöhlen. Lungen überall gut lufthaltig. Schleimhaut von Trachea und Bronchien fast weiß und glatt.

Herzbeutelinnenwand spiegelnd und glatt. Muskulatur blaß

braunrot. Klappen intakt. In der Intima der großen Gefäße zerstreut hie und da kleine gelbliche Flecken oder derbe weißliche Polster. — Lymphatischer Rachenring o. B. — Thyreoidea von üblicher Beschaffenheit. — Oesophagusschleimhaut grauweiß und glatt. — Lage der Bauchorgane regelrecht. Bauchfell spiegelnd und glatt. Milz von üblicher Größe und Konsistenz und ziemlich hellroter Farbe. — Leber von gewöhnlicher Größe und Zeichnung. Farbe blaß braunrot. — Gallenblase, Pankreas o. B. — Die Magenschleimhaut ist etwas verdickt, mit Schleim belegt und läßt ziemlich breite feste Falten erkennen. Darmkanal o. B. — Nebennieren zentral erweicht. Nieren von gewöhnlicher Größe und recht blasser Farbe. — Harnblasenschleimhaut grauweiß und glatt. — Geschlechtsorgane dem Alter entsprechend, ohne krankhafte Veränderungen. — In den langen Röhrenknochen findet sich Fettmark. — Das Knochenmark der Wirbel erscheint nach Abschlagen eines über die ganze Länge der Wirbelsäule gehenden Spanes überall gleichmäßig rot. Ebenso das Knochenmark von Sternum und Rippen. — Schädelhöhle nicht seziert.

Histologische Untersuchung: Im Knochenmark der Wirbelsäule, ebenso wie in dem des Sternums ergibt sich ein höchst eigenartiger Befund. Die üblichen Zellen des Knochenmarks sind fast völlig ersetzt durch eine ganz diffuse Ausbreitung von Zellen, die sich nach Kern- und Protoplasmastruktur sowie ihrem Verhalten bei der Färbung nach Unna-Pappenheim als Plasmazellen erweisen.

Es ergibt sich also eine ganz diffuse myelomartige Wucherung von Plasmazellen im Wirbelmark, sowie im Mark von Sternum und Rippen. Die übrigen bei der Sektion zu erhebenden Befunde waren Zahnfleischblutungen, eine chronische Gastritis sowie eine allgemeine schwere Anaemie.

Es handelt sich also um eine diffuse Myelomatose von Rippen, Sternum und Wirbelsäule, deren klinischer Ausdruck einzig und allein eine haemorrhagische Diathese war, für die auch bei genauester Untersuchung kein anderer Anhaltspunkt gefunden wurde.

Bei normalem Blutbild und genügender Thrombocytenzahl

können wir die Blutungen nur durch eine durch die pathologische Veränderung des Knochenmarks verursachte Kapillartoxikose erklären (eine qualitative Schädigung der Plättchen, eine Thrombopathie, deren Bestehen als Ursache von Blutungen sowieso umstritten ist, können wir wohl bei dem völlig normalen Aussehen der Plättchen im Blutausstrich ausschließen).

In den Endstadien der chronischen Leukaemie, bei akuten Leukämien, bei schwerer Perniciosa und auch bei Ca-Knochenmetastasen finden wir ähnliche Bilder einer haemorrhagischen Diathese. Hier muß man zuerst daran denken, daß außer der Schädigung der blutbildenden Systeme des Knochenmarks, ausgedrückt in der Ausschwemmung von ganz unreifen Zellformen und einer Granulocytopenie, auch der Thrombocytenapparat mit betroffen ist und eine Thrombopenie die Ursache der Blutungen ist. Haben wir diese häufigste Ursache ausgeschaltet, so bleibt immer noch eine Reihe von Fällen, bei denen bei normalen Thrombocytenwerten die Blutung durch eine toxische Schädigung der Kapillarwände bedingt sein muß. In diese Reihe kann unser Fall als eine aleukämische Plasmazellenleukämie mit kapillartoxisch bedingter haemorrhagischer Diathese eingereiht werden.*)

In der Literatur finden wir bei der Beschreibung des Krankheitsverlaufes bei multiplen Myelomen noch andere Fälle, bei denen mehr oder weniger auffällige Blutungen unbekannter Ursache auftreten. Fleischhacker und Klima erwähnen in der Beschreibung ihres Falles, daß im Stuhl immer okkultes Blut gewesen sei und eine hochgradige Anaemie bestand bei unauffälligem Blutbild. Die röntgenologisch festgestellten Aufhellungsherde wurden deshalb im Sinn von Metastasen eines Ca-Ventrikuli oder eines multiplen Myeloms angesehen. Die Sternalpunktion zeigte dann aber 42 % Plasmazellen und entschied die Diagnose so für das multiple Myelom. Bei der Autopsie fanden sich „als Ursache der andauernden Blutungen aus dem Magen-Darmtrakt ... keine Veränderungen, so daß es sich wohl um Stauungsblutungen gehandelt haben dürfte".

*) Beiglböck betont in seiner Arbeit über Carcinom und haemorrhagische Diathese, daß es auch bei Carcinomen ohne Knochenmetastasen, ohne Blutbildveränderungen und Thrombopenie zu einer haemorrhagischen Diathese kommen kann und beschreibt zwei solche von ihm beobachtete Fälle.

Der von v. Bonsdorff veröffentlichte Fall hatte eine normochrome Anaemie, die jeder Behandlung hartnäckig widerstand; ebenso eine leichte Leukocytose mit relativer Vermehrung der Lymphocyten. Die Thrombocytenwerte waren normal. Die Blutungszeit verlängert. Der Patient hatte Zahnfleischblutungen.

In der Beschreibung des Falles 10 geben Fleischhacker und Klima folgende Daten: Seit vier Wochen Schmerzen in der Lebergegend. Große Blässe und Anaemie. Starke Gewichtsabnahme. Leber- und Milztumor. Am Stamm und an den Extremitäten zahlreiche flächenhafte Hautblutungen, sowie Nasenbluten. Im Blutbild: 14 % Stab., 44 1/3 % Segm., Eos 1 1/3 %, Bas. 2/3 %, Mono 9 1/3 %, Lympho 13 2/3 %, Myeloc. 1 2/3 %, Metamyeloc. 1 2/3 %, Plasmaz. 13 1/3 %. Exitus an Pneumonie. Bei der Autopsie fanden sich in der stark vergrößerten Leber und Milz, ebenso in den Nieren und in der Magenschleimhaut Infiltrate, die aus Plasmazellen und kleinen Rundzellen aufgebaut waren. Es fand sich eine geringe retroperitoneale Lymphknotenvergrößerung.

Leider sind in dem letztbeschriebenen Fall von Fleischhacker und Klima die Thrombocytenwerte nicht angegeben. Die geringe Linksverschiebung des Blutbildes entspricht aber nicht dem Bild, wie wir es bei Leukämien mit haemorrhagischer Diathese ex thrombopenia zu sehen gewohnt sind.

Wir finden also bei einigen Fällen von multiplem Myelom ebenfalls eine Neigung zu haemorrhagischer Diathese.

Dagegen ist der von uns veröffentlichte Fall der erste, bei dem die haemorrhagische Diathese das Bild der Erkrankung bestimmte und der einzige klinische Ausdruck eines multiplen Myeloms war.

Herrn Professor Dr. H. Wendt bin ich für die Überlassung des Themas, für seine wertvollen Ratschläge und die liebenswürdige Übernahme des Referats zu besonderem Dank verpflichtet.

LITERATUR.

Abrikossoff, Virchows Arch. f. pathol. Anat., vol. 173, 1903.
Aschoff, M. med. Wschr. **53**, 1905.
Beck u. McCleary, Journ. Amer. Med. Assoc. **72**, 1919.
Beiglböck, Ztschr. klin. Med. **124**, 1933.
Bence-Jones, Philosoph. Tr. Roy. Soc. London **1**, 1848.
v. Bonsdorff, Fol. Haemat. **59**, 1938.
Bozzolo, Riorma med. **4**, 1897.
Chester, Z. klin. Med. **124**, 1933.
Dalrymple, Dublin Quart. J. **2**, 1848.
Ellinger, Dissertation Königsberg, 1898.
Ferrata, M. med. Wo. Nr. 10, 1937.
Fleischhacker u. Klima, Fol. Haemat. **56**, 1936.
Geschickter u. Copeland, Arch. of Surgery **16**, 1928.
Ghou u. Roman, Fol. Haemat. **15**, 1913.
Gluzinsky u. Reichenstein, Wien. klin. Wo. H. 19, 1906.
Groves, Anuals of Surg. 1913, 57, 163.
Harbich, Norsk Magazin f Laege vidensk, 1903, 64, 1.
McIntyre, Med. Chir. Tr. **33**, 1850.
Jores u. Bruns, Fol. Haemat. **55**, 1936.
Kahler, Wiener med. Presse und Prager med. Wo. **14**, 1889.
Keilhack, Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 1938.
Magnus-Levy, Z. klin. Med. **126**, 1934.
Müller u. Mc Naughton, Fol. Haemat. **46**, 1931.
Osgood u. Hunter, Fol. Haemat. **52**, 1934.
Piney A., Fol. haemat. **30**, 1924.
Piney A. u. Riach, Fol. Haemat. **46**, 1931.
Rohr, Helv. Med. Acta 19351 Fol. Haemat. **58**, 1937.
Rustizky, Dtsch. Ztschr. f. Chir. **3**, 1873.
Schilling u. Wohlenberg, M. med. Wo. 1938, S. 1292.
Schulten, M. med. Wo. 1936, S. 642. Handbuch der Haematologie, 1939.
Spiller u. Revetas, Dtsch. med. Wo. 1935, Nr. 33.
Wallgreen, Upsala 1920. Lakarch. Forh. **25.**
Zadek u. Lichtenstein, Fol. Haemat. 1935, **45.**

LEBENSLAUF.

Ich, Mercedes Gaffron, bin am 2. Juli 1908 als Tochter des Geh. Medizinalrats Dr. Eduard Gaffron und seiner Frau Hedwig, geb. v. Gevekot, in Lima (Peru) geboren.

Ich bestand das Abiturientenexamen an der Oberrealschule in Konstanz Ostern 1927. Ich studierte 9 Semester Philosophie und Naturwissenschaften und schrieb mich dann bei der Medizinischen Fakultät ein. Ich promovierte an der Philosophischen Fakultät der Universität am 28. Februar 1934. Nach vier Semestern Medizinstudium in Berlin und Heidelberg studierte ich während der klinischen Semester an der Universität München. Dort bestand ich mein Staatsexamen am 16. Februar 1938. Nach einem vierteljährigen Urlaub begann ich mein Medizinalpraktikantenjahr am 1. Juli 1938 in München, zunächst am Krankenhaus München-Schwabing, dann ab 1. März 1939 an der I. Medizinischen Klinik.